

COIN. US 5,633,275

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2961074号

(45)発行日 平成11年(1999)10月12日

(24)登録日 平成11年(1999)7月30日

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 31/40
31/00
// C 07 D 487/22

識別記号
6 1 0
6 2 7

F I
A 61 K 31/40
31/00
C 07 D 487/22

6 1 0
6 2 7 B

請求項の数2(全5頁)

(21)出願番号

特願平7-228760

(22)出願日

平成7年(1995)9月6日

(65)公開番号

特開平9-71531

(43)公開日

平成9年(1997)3月18日

審査請求日

平成10年(1998)10月13日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年4月20日名古屋国際会議場において開催された財団法人日本眼科学会第99回総会において発表

早期審査対象出願

(73)特許権者 000006091

明治製薬株式会社
東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72)発明者 森 圭介

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
医科大学内

(72)発明者 太田 昌幸

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
医科大学内

(72)発明者 森 茂

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
医科大学内

(74)代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

審査官 吉住 和之

(54)【発明の名称】 光化学療法用の新生血管閉塞剤

最終頁に続く

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 モノ-レーアスパルチル・クロリンe
6、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有し、また有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、光化学療法用の新生血管閉塞剤組成物。

【請求項2】 眼の脈絡膜新生血管又は網膜新生血管を光化学療法で閉塞するのに使用される請求項1記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は光化学療法に使用する新生血管閉塞剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 光化学療法とは、光、例えば紫外線又は

10

レーザー光の照射を受けて励起されると初めて医療作用を発揮できる光感受性物質を用い、これを投与した後、投与された光感受性物質が集積して存在する生体組織部位に対して、もしくは光感受性物質を含む血液を体外循環させた血流に対して光の照射を施す手段、等により投与した前記物質に医療作用を発揮させる化学療法である。

【0003】光化学療法の開発当初に癌治療の目的で用いられたフォトフリン(Photofrin)を代表する第一世代の光感受性物質は、体内での代謝が遅いという臨床応用上の欠点がある。

【0004】また、癌に対する光化学療法では、それ自体では抗腫瘍活性をもたないが腫瘍親和性をもつ光増感剤(photosensitizer)を投与し、これが癌に集積した状態においてレーザー光を照射し癌を治療する方法があ

る。これに用いる光増感剤はレーザー光線で照射されると光エネルギーを吸収し、励起状態となり、このエネルギーが腫瘍細胞内の酸素を励起して活性酸素を生じさせ、さらにこの活性酸素により腫瘍細胞に障害を与え、腫瘍組織を壊死させる機作を有する。

【0005】例えば、特公平6-88902号公報及び特公平6-89000号公報には、カルボキシル基およびカルボン酸側鎖を複数個有する或る種のテトラピロール化合物のカルボキシル基に対して、炭素数4～10のアミノジカルボン酸、例えはアスパラギン酸又はグルタミン酸のアミノ基を1個又はそれ以上のアミド結合により縮合させてなる蛍光性のテトラピロール誘導体又はその塩を、光化学療法剤として腫瘍の診断及び治療に用いることが記載される。また、そこには、投与後に腫瘍組織内に集積した前記の蛍光性テトラピロール誘導体が強力な光の照射、例えはレーザービームの照射により励起されて腫瘍細胞に死滅作用を及ぼすことが記載される。

【0006】他方、眼内の各種の組織には、何らかの病因により新生血管が形成されることが知られる。

【0007】眼内組織の血管新生はいずれも重篤な視機能障害をもたらす。特に加齢性黄斑変性に伴う脈絡膜新生血管は中途失明の最大原因になろうとしている。加齢性黄斑変性症では脈絡膜新生血管の発生により、出血、滲出、纖維性増殖を生じて視力低下にいたる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従来より、その眼内の新生血管の治療にはレーザー光凝固法が行われるが、熱の拡散により新生血管の周囲組織までが破壊されることが問題となり、万全の方法ではない。これに比べて、レーザービームを用いる光化学療法で眼内の新生血管を選択的に閉塞できるならば、新生血管の満足な治療法を提供できると期待できる。

【0009】さらに、眼内に形成された新生血管以外にも、例えは何らかの病因により皮膚組織内に生じた新生血管あるいは内臓組織内に生じた新生血管を選択的に閉塞することが望まれる場合がある。

【0010】本発明の目的は、眼内の各種組織、あるいはその他の生体組織に形成された新生血管を光化学療法の手法で選択的に閉塞するのに利用できる新規な新生血管閉塞剤を提供するにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記のために、各種の新生血管、特に脈絡膜新生血管の閉塞に適する光化学療法剤を探査した結果、悪性腫瘍の光化学療法に用いられて臨床試験中であり且つ組織への取込みと排泄が早いと知られる光感受性物質であるモノ-L-アスパルチル・クロリンe6 (Mono-L-Aspartyl Chlorin e6) またはその塩は、これを投与すると、新生血管の活動病変部に良く集積でき、しかも波長664nmのレーザー光照射により活性酸素を発生させ、血管内皮細

胞の壊死と血管閉塞を惹起できることを見い出した。

【0012】モノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩が光化学療法的に光照射で活性化できる新生血管閉塞剤として有効で且つ安全性が良く利用できることを見い出した。しかもモノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩が殊に眼の脈絡膜新生血管の閉塞と網膜新生血管の閉塞に有効に且つ安全性良好に利用できることが知見された。これらの知見に基づいて、本発明が完成された。

【0013】従って、本発明においては、モノ-L-アスパルチル・クロリンe6、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有し、また有効成分のための製薬学的に許容できる担体を含有することを特徴とする、光化学療法用の新生血管閉塞剤組成物が提供される。

【0014】モノ-L-アスパルチル・クロリンe6は、これの4個のカルボキシル基において四ナトリウム塩(tetra-sodium salt)の形であるのが好ましい。

【0015】なお、本発明で用いるモノ-L-アスパルチル・クロリンe6は一般的には塩基と結合して塩を生成していてもよい。塩基との塩としては、例えは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モルホリンおよびピペリジンとの塩がある。

【0016】上記のモノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩は、投与後には、眼内の血管に良く集積でき、限られた血管部位に当たるレーザー光の照射作用により、脈絡膜又は網膜の新生血管を閉塞できる。

特に、モノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩は単一物質よりなる光増感剤であり、波長664nmの光を良く吸収できる。また、モノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩はその代謝スピードが前記のフォトフリンに比べ10倍以上であり、その投与後10時間に血漿中のモノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩の濃度が投与量の1/500に達することができる。

【0017】モノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩の他の特徴として、血中のアルブミンと結合しやすいこと、脂溶性が低いため、バリアのある正常組織内には拡散しにくいくこと、また、細胞内への移動は拡散ではなく、貧食や細胞吸水によることが認められた。これらの特性はモノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩が血液網膜柵のある眼科領域、特に眼の脈絡膜又は網膜における各種新生血管を選択的に閉塞するのに応用できる有利な光感受性物質であることを示す。

【0018】なお、モノ-L-アスパルチル・クロリンe6またはその塩及びその製造法は、前出の特公平6-88902号公報及び特公平6-89000号公報に開示されている。

【0019】

【発明の実施の形態】本発明の新生血管閉塞剤組成物は眼科領域の広範囲にわたる疾病的治療に使用することができる。特に、脈絡膜新生血管の発生により生ずる疾病、例えば加齢性黄斑変性症、網膜新生血管の発生により生ずる疾病、例えば糖尿病性網膜症における増殖性病変などの治療に有効である。

【0020】本発明の組成物で有効成分として用いるモノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩は、経口的に、あるいは静脈内または筋肉内注射により非経口的に投与することができる。また経皮的にも投与できる。例えば、本発明の組成物は好ましくはモノーL-アスパルチル・クロリンe 6をナトリウム塩の形で含み、しかも凍結乾燥した無菌の且つ発熱物質を含まない組成物として製剤化することができる。好ましい製剤形態は注射可能で等張性のあるモノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩の水溶液である。モノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩を投与した直後の時点から、投与より6時間後までの時点でレーザー光を患部の新生血管に照射することができる。

【0021】経口投与用の組成物の場合、有効成分化合物は固体又は液体状の担体と混和することができ、かつ消化吸収可能な錠剤、口腔剤、トローチ剤、カプセル剤、甘味チンキ剤、懸濁剤、シロップ、ウェファー等の形で製剤化することができる。

【0022】そのような組成物製剤は少なくとも0.1重量%の割合でモノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩である有効成分化合物を含むのが好ましい。組成物製剤の剤型によって有効成分化合物の含量割合は当然変化し、好都合な含量割合は投与単位物の重量の約2~約60%内にあるのがよい。本発明の組成物またはその製剤は、経口投与型の単位製剤が約50~300mgの有効成分化合物を含むように調製するのが望ましい。

【0023】注射用の望ましい製剤形態としては、無菌の水溶液または分散液、および無菌の注射可能な凍結乾燥剤がある。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール等）、それらの望ましい混合物溶媒であることができ、また植物油を含む溶媒又は分散媒であることもできる。液剤の適切な流動性は、例えばレシチンのような粘度調整剤を配合することによって、分散剤型の製剤の場合には有効成分化合物に所望の粒度を保持することによって、あるいは界面活性剤を配合することによって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物は組成物中に有効成分化合物の組織吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを配合されることがある。

【0024】本発明の新生血管閉塞剤組成物に含まれるモノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩の

投与量は、治療の目的及び症状の程度等によって異なる。一般的には、成人に対し1日0.2~10mgを1回投与する。

【0025】本発明組成物の投与後に、治療に用いられるレーザー光照射源としては、光フィルターを有する強力なレーザー連続光源、励起した色素、または他のレーザー送光システムを利用できる。上記レーザー照射源において、620~760nmの波長において、10~100mW/cm²の照射強度で、少なくとも500mWの全出力でレーザーを発振できるものが望まれる。現在、市販されているいくつかのレーザー発振器はこれらのレーザー発振基準を満足するものである。

【0026】モノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩の急性毒性を試験したところ、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩のマウスCD-1（雄）に対するLD₅₀は164mg/kgである。また、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩は光毒性試験において、紅斑、浮腫等の反応を示さない安全性の高い化合物であると認められている。

【0027】

【実施例】実施例1

正常の有色家兎4匹の7眼に25、50または100mg/kgのモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の投与量でモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の注射剤液を静注し、静注直後、または1時間後に、10mW、500μmで9及び90秒間にわたりレーザー光（波長664nm、半導体レーザー：松下産業機器（株）製）を照射した。照射部位はあらかじめ、アルゴンレーザーでマーキングをした間隔とした。レーザー光の照射直後、1週間後、および1カ月後に蛍光眼底撮影を施行した。治療した兎の代表例につき組織学的検索も併せて行った。

【0028】(1) 上記の静注直後にレーザー照射し、1週後のフルオレセイン蛍光造影の観察をした場合においては、すべてのモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の投与量で脈絡膜血管の閉塞がみられ、投与量が増すと閉塞の程度が強くなるのが明らかとなつた。

【0029】(2) モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩を25mg/kgの投与量で静注直後にレーザー照射した場合と、静注1時間後にレーザー照射した場合とを比較すると、1時間後レーザー照射の方が脈絡膜血管の障害の程度が減弱していた。この傾向はすべての投与量において観察された。このことはモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の投与後早期に血中のモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の濃度がすみやかに低下することを示している。

【0030】(3) モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩を25mg/kgの投与量で静注直後にレー

ザー照射し、次いで照射後2時間に光頭した所見によれば、既に脈絡毛細管板の内皮細胞は膨化、変性し、管腔の閉鎖が起きたことが観察された。一方、網膜感覚上皮では視細胞の脱落と考えられる内外節の網膜下腔への移動が一部見られるが、全体的にはその構造は保たれていることが判った。このことにより、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩とレーザー照射の共同作用は、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩が集積して存在する脈絡膜血管そのものに集中していること、また、網膜感覚上皮への直接的な影響が軽度であることが推定された。

【0031】(4) モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩を25mg/kgの投与量で静注した直後にレーザー照射し、次いで照射1時間後に照射部位を光頭した所見によれば、脈絡膜血管、特に毛細管板の閉塞が持続していた。これらの所見から、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩とレーザー照射を用いて作成した血管閉塞は、照射直後から長期にわたって持続できると考えられる。

【0032】(5) 従来のアルゴンレーザーでの熱作用による凝固斑の場合と、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の投与後のレーザー照射を用いた場合の光頭所見（モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩の25mg/kg投与、投与直後照射、1週間後観察）を比較すると、脈絡膜血管の閉塞の程度はほぼ同様であるが、網膜感覚上皮の障害は、明らかにモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩投与の場合の方が軽度であることが判った。この事実は2つのレーザーの作用の違いを明瞭に示しており、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩が存在する血管部位での選択的な血管閉塞を行い得る可能性を示唆している。

【0033】(6) モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩を100mg/kg投与後、レーザー光の照射を受けさせずに、1週間 通常の生活光の下で飼育し

た例の家兎の眼底の造影所見及びその光頭所見によれば、極量のモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩を投与したにもかかわらず、網膜、脈絡膜とも正常構造を保っていることが判った。このことは、モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩は、生活光の下では、哺乳動物に障害を与えない安全な光感受性物質であることを示している。

【0034】次に、本発明による新生血管閉塞剤組成物の製剤組成の例を示す。

【0035】製剤例1

下記の成分を下記の重量割合で混合し、基剤用粉末を製造した。

【0036】

蔗 糖	80.3 g
タピオカデンプン	13.2 g
ステアリン酸マグネシウム	4.4 g
この基剤用粉末に、充分な量の <u>モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩</u> を配合し、常法で打錠して、それぞれ錠剤1個当たりに100mgの <u>モノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩</u> を活性成分として含む錠剤を製造した。	

【0037】製剤例2

200mgのモノーL-アスパルチル・クロリンe 6四ナトリウム塩を、最終濃度が20mg/mlになるように0.9%食塩水中に溶解した。

【0038】この溶液を無菌処理して得られる注射剤組成物は静脈内投与および筋肉内投与に適するものであった。

【0039】

【発明の効果】 モノーL-アスパルチル・クロリンe 6またはその塩は光化学療法に用いる新生血管閉塞剤として、また特に眼科領域の脈絡膜新生血管の発生で生ずる疾病、例えば加齢性黄斑変性症、また網膜新生血管の発生で生ずる疾病、例えば糖尿病性網膜症に対する光化学療法に使用する新生血管閉塞剤として有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 米谷 新

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
医科大学内

(72)発明者 林 直樹

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
医科大学内

(72)発明者 園田 勝

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 埼玉
医科大学内

(56)参考文献 特開 昭61-83186 (J P, A)

特開 昭61-129163 (J P, A)

米国特許5308861 (U S, A)

Cancer Research, V
o. 54, N o. 20, p. 5374-5379
(1994)

(58)調査した分野(Int.C1⁶, DB名)

A61K 31/40

C07D 487/22

C A (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)